

3Д-61

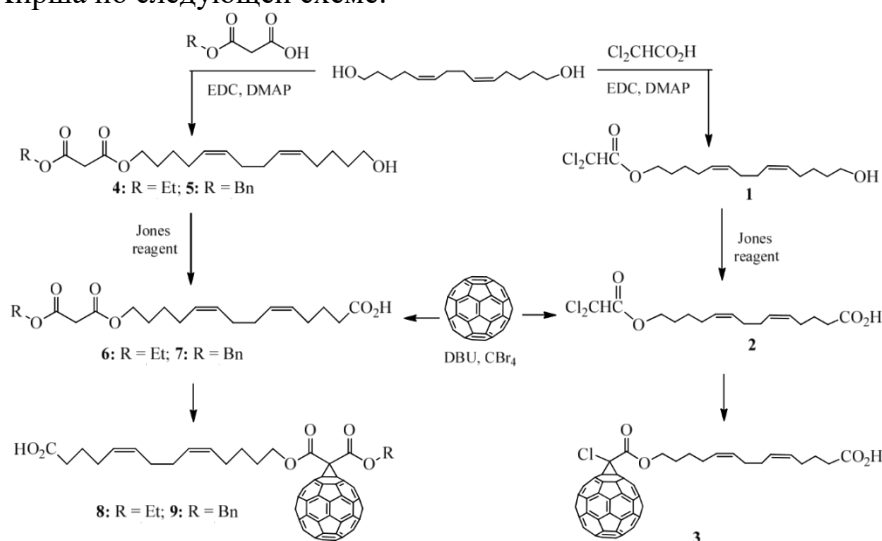
СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ И 5Z,9Z-ДИЕНОВЫХ КИСЛОТ

Л. Л. Хузина, А. Р. Туктаров, А. А. Ахметов, Р. А. Туктарова, С. Р. Ишмухаметова, Л. У. Джемилева, В. А. Дьяконов, У. М. Джемилев

¹*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia.*

E-mail: khuzinall@mail.ru

В представленном проекте осуществлен синтез и изучение цитотоксической активности новых гибридных молекул – метанофуллеренов, построенных из C₆₀-фуллерена и эфиров 5Z, 9Z-диеновых кислот высокой степени стереочистоты (> 99%), с использованием реакций Бингеля и Бингеля – Хирша по следующей схеме:



Для всех синтезированных метанофуллеренов **3**, **8**, **9**, а также исходных соединений **2**, **6**, **7** мы провели оценку противоопухолевой активности *in vitro* на клеточных культурах Jurkat, K562, U937, HL60, а также нормальных фибробластов методом проточной цитофлуориметрии.

Установлено, что метанофуллерен **3** проявляет наибольшую цитотоксичность, а в паре гибридных соединений **8** и **9** соединение **9**, содержащее бензильный заместитель, проявляет большую цитотоксичность по сравнению с алкилзамещенным аналогом. Определение апоптоза, индуцированного соединением **3**, проявившим наибольшую цитотоксичность, было проведено на клетках линии Jurkat в концентрации исследуемого вещества от 0.1 μ M до 0.4 μ M методом прижизненного двойного окрашивания AnnexinV/7AAD. Установлено, что гибель опухолевых клеток идет по апоптотическому пути. Методом проточной ДНК-цитометрии, после обработки клеток линии Jurkat соединением **3** в различных концентрациях и времени экспозиции, было обнаружено, что гибридное соединение оказывает воздействие на S и G2 фазы клеточного цикла в концентрации 0.1 μ L, а при повышении концентрации последнего до 0.3 μ L приводит к появлению subG0 пика, что свидетельствует о гибели опухолевых клеток через апоптоз.

Синтезированные нами новые гибридные метанофуллерены проявили высокую цитотоксичность *in vitro*, а также оказывают фазоспецифичное цитотоксическое действие на S и G2 фазы клеточного цикла и являются эффективными индукторами апоптоза, что открывает перспективы создания на их основе современных высокоэффективных противоопухолевых препаратов.